

Kopfschmerzen

Kopfschmerz- prophylaxe

Kopfschmerzprophylaxe

Charly Gaul

Wenn nicht nur einzelne Attacken einer Migräneerkrankung auftreten, sondern diese so regelmäßig auftreten, dass sie die Lebensqualität beeinträchtigen, dann haben Betroffene den Wunsch, die Häufigkeit der Migräneattacken zu verringern, gesprochen wird dann über die vorbeugende Behandlung, die Prophylaxe.

Edukation und nichtmedikamentöse Prophylaxemaßnahmen

Basis der vorbeugenden Maßnahmen zur Verringerung der Migränehäufigkeit ist eine Edukation zur Erkrankung selbst. Die Edukation besteht dabei aus einer Aufklärung über die Kopfschmerzerkrankung, genetisches Risiko, Begleitsymptome und zum Beispiel auch über die Migräneaura, die häufig angstbesetzt ist.

Es lohnt sich außerdem, mit dem Betroffenen gemeinsam das Kopfschmerztagebuch anzuschauen, Auslösefaktoren und Disposition zu Migräneattacken zu betrachten. Ziel ist es dabei nicht, Auslösesituationen primär zu vermeiden, da dies häufig nicht möglich ist und viel Energie aufgewendet wird, um vermeintliche Trigger von Kopfschmerzattacken zu vermeiden. Heutzutage kommt es zum Einsatz eines Triggermanagement-Konzeptes, bei dem die Betroffenen lernen, mit Auslösesituationen der Migräne umzugehen. Ein regelmäßiger Schlafrhythmus ist günstig für Migräne, ebenso regelmäßige Mahlzeiten, da das Auslassen von Mahlzeiten und Fasten bei vielen Betroffenen Migräne triggern können.

Ein weiteres Thema ist der korrekte Einsatz der Akutmedikation.

Betroffene, die ihre Migräne kennen, die wirksame Akutmedikation einnehmen und ihre Attacken erfolgreich meistern können, haben ein geringeres Chronifizierungsrisiko als solche, die mehrfach Medikamente einnehmen müssen und trotzdem feststellen, dass die Akutmedikation unzureichend wirkt. Eine Aufklärung darüber, dass die zu häufige Einnahme der Akutmedikation mit dem Risiko der Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch einhergeht, muss ebenso erfolgen. Die Empfehlung für die Patienten sollte dabei lauten, dass Akutmedikation nicht an mehr als 10 Tagen im Monat eingenommen werden soll und nicht länger als 3 Tage hintereinander.

Dann werden die Basismaßnahmen der nichtmedikamentösen Behandlung und ihr strukturierter Einsatz erläutert. Gut nachgewiesen ist die Wirksamkeit von regelmäßiger körperlicher Aktivität im Sinne eines Ausdauersportes. Abgewogen werden muss dabei allerdings, dass der Zeitaufwand für dreimal wöchentliche Trainingseinheiten von 45 Minuten relativ hoch ist. Wirksam ist auch das regelmäßige Ausüben eines Entspannungsverfahrens, die beste Datenlage liegt hier für die Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson vor, aber auch andere Verfahren können zum Einsatz kommen. Mit dem Patienten gemeinsam müssen ärztlicherseits die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten und auch die Präferenzen betrachtet werden. Kann sich jemand das regelmäßige Ausüben eines Ausdauersportes so gar nicht vorstellen, wird ihm die Empfehlung mit dem Hinweis auf die Wirksamkeit wenig nutzen. Ziel ist es, einen ausgewogenen Wechsel zwischen Aktivität und Entspannung herzustellen.

Supraorbitalis-Stimulation und weitere Stimulationsverfahren zur Migräneprophylaxe

Eine nichtmedikamentöse Option zur Migräneprophylaxe stellt die Supraorbitalis-Stimulation dar. Durch die tägliche 20-minütige Anwendung mittels einer Klebeelektrode auf der Stirn kann die Migränehäufigkeit reduziert werden. In einem anderen Stimulationsprogramm kann der Stimulator auch zur Akuttherapie der Migräneattacken eingesetzt werden. Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen die Kosten für dieses System aktuell nicht.

Studien wurden auch zur Vagus-Nervenstimulation und zur repetitiven transkraniellen Magnetstimulation durchgeführt, keines der Verfahren konnte sich bislang allerdings etablieren. Andere, invasive Stimulationsverfahren, wie die bilaterale Implantation eines Nervus-occipitalis-Stimulators, können aufgrund der hohen Komplikationsraten zur Behandlung der Migräne nicht empfohlen werden, obwohl in Studien ein Wirksamkeitsnachweis gelang.

Akupunktur zur Migräneprophylaxe

Akupunktur hat positive Effekte in der Migräneprophylaxe. In den Studien, die zur Bewertung herangezogen wurden, um über die Aufnahme der Akupunktur zur Migräneprophylaxe in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung zu entscheiden, war Akupunktur einer Scheinakupunkturbehandlung nicht überlegen.

Medikamentöse Kopfschmerzprophylaxe

Die Indikation für eine Kopfschmerzprophylaxe mit Medikamenten wird dann gestellt, wenn die Beeinträchtigung hoch ist und mit nichtmedikamentösen Verfahren alleine keine ausreichende Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit erreicht werden kann. Als Kriterien werden 3 oder mehr Migräneattacken im Monat sowie eine ansteigende Attackenfrequenz in der Migräneleitlinie vorgeschlagen. Dabei ist jedoch nicht primär die Zahl der Migräneattacken, sondern die damit verbundene Beeinträchtigung entscheidend. Es gibt durchaus Betroffene, die 4 oder 5 Attacken im Monat mit Akutmedikation sehr gut kontrollieren können und deshalb auf eine prophylaktische Medikation verzichten und wiederum andere, deren Attacken z. B. mit heftigem Erbrechen und regelmäßigen Ausfällen am Arbeitsplatz einhergehen, sodass sie sich auch schon bei 2–3 Attacken im Monat für eine medikamentöse Prophylaxe entscheiden. Auch unzureichend behandelbare Attacken sind eine Indikation zur medikamentösen Prophylaxe, denn die Prophylaxe kann die Attackendauer und -intensität reduzieren. Das wiederholte Auftreten eines Migränestatus (Status migraenosus, Attacken, die länger als 72 Stunden anhalten) ist ebenfalls eine Indikation für eine Migräneprophylaxe. Weitere Indikationen sind unerträglich hohe Schmerzintensität, häufige und lang anhaltende Auren, die mit hoher Beeinträchtigung einhergehen, sowie bei einer chronischen Migräne mit Medikamentenübergebrauch, bei der bereits während der Medikamentenpause eine Prophylaxe begonnen werden sollte.

Beim Kopfschmerz vom Spannungstyp wird die Indikationsstellung zur Prophylaxe sehr an der Beeinträchtigung festgemacht werden müssen. Betroffenen mit chronischem Kopfschmerz vom Spannungstyp (das heißt 15 oder mehr Kopfschmerztagen über mindestens 3 Monate) sollte eine medikamentöse Prophylaxe zumindest angeboten werden.

Substanzen zur medikamentösen Migräneprophylaxe

Zur medikamentösen Prophylaxe der Migräne stehen eine ganze Reihe von Substanzen zur Auswahl.

Betablocker

Langjährig etabliert sind hierbei Betablocker. Eine explizite Zulassung zur Migräneprophylaxe haben nur die Betablocker Propranolol und Metoprolol. Im Allgemeinen wird Metoprolol der Vorzug gegeben, da bei Propranolol aufgrund der kurzen Halbwertszeit üblicherweise mehrfach täglich Medikation eingenommen werden muss. Die in klinischen Studien untersuchten Dosierungen liegen im Vergleich zum klinischen Alltag relativ hoch. Eine Zieldosis von 100 mg oder gar 200 mg wird bei Metoprolol aufgrund der Verträglichkeit häufig nicht erreichbar und andererseits auch nicht notwendig sein, da viele Betroffene bereits auf Dosierungen von 50 mg oder 75 mg Metoprolol gute Effekte zeigen. Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit einem Betablocker sind Asthma bronchiale, eine ausgeprägte Herzinsuffizienz, eine Bradykardie oder eine Leitungsverzögerung im EKG. Kritisch abzuwägen ist der Einsatz eines Betablockers bei Übergewicht, Diabetes und Psoriasis. Dass Betablocker quasi automatisch mit einer Zunahme der Depressivität einhergehen, ist nicht gesichert, gelegentlich wird jedoch eine Depression als Nebenwirkung ebenso beobachtet wie eine Schlafstörung.

Topiramamat und weitere Antikonvulsiva

Zur Migräneprophylaxe kann das Antikonvulsivum Topiramamat eingesetzt werden. Die Zieldosis in der Fachinformation beträgt hierbei 100 mg Tagesdosis, die durch Steigerung in 25-mg-Schritten erreicht werden kann. Auch hier gilt, dass häufig bereits 50 mg oder 75 mg eine gute Wirksamkeit zeigen. Nebenwirkungen der Therapie mit Topiramamat sind akrale Parästhesien, Konzentrationsstörung, Appetitlosigkeit und Schlafstörung. Topiramamat wirkt u. a. als Carboanhydrasehemmer und kann so die Bildung von Nierensteinen begünstigen, deshalb sollte es bei Nephrolithiasis nicht eingesetzt werden. In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Topiramamat ebenfalls nicht eingesetzt werden. Bei psychiatrischer Komorbidität ist eine engmaschige klinische Verlaufskontrolle notwendig.

Valproinsäure wird nicht mehr zur Migräneprophylaxe eingesetzt, da sie bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert ist und kein pharmazeutisches Unternehmen der Off-Label-Verwendung von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe zugestimmt hat.

Lamotrigin ist häufig zur Behandlung ausgeprägter und auch bei isoliert auftretenden Migräneattacken gut wirksam ohne dabei die Kopfschmerzen relevant zu reduzieren. Üblich sind Tagesdosierungen von 75–150 mg, die Aufdosierung muss langsam in 25-mg-Schritten erfolgen, bei Hautreaktionen muss die Einnahme sofort beendet werden. Es handelt sich um eine Off-Label-Anwendung von Lamotrigin.

Flunarizin

Flunarizin wurde als Kalziumantagonist zur Behandlung von Schwindel entwickelt und zeigt eine gute migräneprophylaktische Wirksamkeit. Aufgrund seiner sehr langen Halbwertszeit kann die Substanz an jedem zweiten Tag eingenommen werden, die Dosierungsempfehlungen reichen von 5–10 mg. Die Einnahme von Flunarizin geht häufig mit einer Gewichtszunahme einher, Depressivität kann ausgelöst oder verstärkt werden, extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen werden selten beobachtet, der Morbus Parkinson gilt als Kontraindikation. Nach der Fachinformation sollte die Behandlung nach 6 Monaten beendet werden und kann bei erneuter Migränezunahme wieder begonnen werden.

Amitriptylin und andere Antidepressiva

Von den trizyklischen Antidepressiva kann Amitriptylin im Rahmen eines Schmerztherapiekonzeptes in Dosierungen von 25–75 mg am Abend mit guter Wirkung zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden. Im Alltag empfiehlt sich häufig der Beginn mit Amitriptylin-Tropfen (1 Tropfen entspricht 2 mg), dies ermöglicht dem Patienten eine Titration entsprechend der Verträglichkeit, im weiteren Verlauf nach Aufdosieren kann dann auf die Einnahme von Tabletten umgestellt werden. Die Dosierungen von Amitriptylin, die vertragen werden, sind individuell sehr unterschiedlich. Auch die Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Gewichtszunahme treten in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung auf, häufig sind diese Nebenwirkungen dosisabhängig. Aufgrund des verlängerten Wirkmechanismus sollte Amitriptylin bei Harnverhalt, Prostatahypertrophie und Engwinkelglaukom nicht gegeben werden, solche Beschwerden können unter Therapie auch erstmalig auftreten. Unter der Einnahme von Amitriptylin sind EKG-Kontrollen sowie Kontrollen von Blutbild und Leberwerten notwendig.

Bei ausgeprägter Müdigkeit kann eine Umstellung auf Nortriptylin sinnvoll sein, dabei handelt es sich allerdings dann um eine Off-Label-Behandlung.

Weiterhin ist als Migräneprophylaktikum Opipramol verbreitet, das jedoch keine explizite Zulassung in dieser Indikation hat. Mit Dosierungen von 25–150 mg kann eine gute Schlafregulation und häufig eine Regulation der Stressverarbeitung erreicht werden. Indikationsgerecht kann Opipramol zur Migräneprophylaxe z. B. dann eingesetzt werden, wenn die Diagnosekriterien einer chronischen Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren (ICD-10: F45.41) oder die Diagnosekriterien psychologische Faktoren und Verhaltensfaktoren bei andernorts verschlüsselten Erkrankungen (hier: Migräne) (ICD10: F54) erfüllt sind.

Botulinumtoxin A

Botulinumtoxin A ist zur Behandlung der chronischen Migräne in den Dosierungen 155 oder 195 Einheiten zugelassen, dabei werden 31 oder 39 perikraniale, in Studien untersuchte, definierte intramuskuläre Punkte injiziert. Botulinumtoxin kann bei chronischer Migräne (das heißt bei 15 oder mehr Kopfschmerztagen im Monat, von denen mindestens 8 die Diagnosekriterien einer Migräne erfüllen) zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden. Eine Kontraindikation zum Einsatz von Botulinumtoxin ist die Myasthenia gravis. Muskelkaterartige Schmerzen und gelegentlich kosmetische Nebenwirkung bei der Injektion im Stirnbereich werden beobachtet. In der Hand des Erfahrenen ist es eine überwiegend nebenwirkungsarme, gut verträgliche Therapie, die bei dem Patienten meist trotz der Injektionen auf hohe Akzeptanz stößt.

Weitere Möglichkeiten der Migräneprophylaxe

Verbreitet ist der Einsatz von Kombinationspräparaten aus Magnesium, Vitamin B2 und Coenzym Q10 sowie den Einzelsubstanzen, die auch in plazebokontrollierten Studien auf ihre Wirksamkeit zur Migräneprophylaxe hin untersucht wurden.

Im Rahmen einer Off-Label-Behandlung kann bei der zusätzlichen Diagnose einer arteriellen Hypertonie eine Migräneprophylaxe mit Candesartan erfolgen. Wenn ausreichend verträglich, sollte eine Dosierung von 16 mg angestrebt werden, mehrere plazebokontrollierte randomisierte Studien haben gute Effekte von Candesartan nachweisen können.

Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor

Das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) ist ein Neuropeptid, das eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Migräne einnimmt, es wird im Migräneanfall vermehrt ausgeschüttet, Triptane hemmen die weitere Ausschüttung. Revolutioniert wurde die Migräneprophylaxe durch Einführung des ersten monoklonalen Antikörpers gegen den CGRP-Rezeptor 2019. Erenumab unterscheidet sich diesbezüglich von den monoklonalen Antikörpern Fremanezumab, Galcanezumab und Eptinezumab, die sich gegen den CGRP direkt richten. Das Nebenwirkungsprofil aller Antikörper ist im Wesentlichen ähnlich. Bei der Verordnung der monoklonalen Antikörper müssen die aktuellen Vorgaben zur Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen beachtet werden.

Erenumab

Erenumab steht in den Dosierungen 70 mg und 140 mg zur subkutanen Injektion preisgleich zur Verfügung, die Verträglichkeit ist gut, gelegentlich werden Überempfindlichkeitsreaktionen, Blutdruckanstieg sowie Obstipation beobachtet. Daten für Betroffene, die jünger als 18 Jahre sind, liegen bislang nicht vor, in der Schwangerschaft sollte keine Anwendung erfolgen. Die Injektion erfolgt alle 4 Wochen durch den Patienten selbst s.c. mit einem Fertig-Pen.

Der direkte Vergleich von Erenumab und Topiramate zeigte eine überlegene Verträglichkeit von Erenumab mit einer Abbruchrate von nur 10,6 % in der klinischen Studie gegenüber Topiramate mit einer Abbruchrate von 38,9 % in der klinischen Studie. Bezüglich der Wirksamkeit war Erenumab ebenfalls überlegen, mit Topiramate konnten 31 % der Studienteilnehmer ihre Migränehäufigkeit mindestens halbieren, mit Erenumab erreichten dies mit sekundärem Endpunkt 55 % der Studienteilnehmer.

Fremanezumab

Fremanezumab ist in einem Fertig-Pen oder einer Fertigspritze in einer Dosis von 225 mg s.c. erhältlich. Es kann monatlich durch den Patienten selbst injiziert werden oder quartalsweise können 3 Injektionen auf einmal (3 x 225 mg) zum Einsatz kommen. Relevante Wirksamkeitsunterschiede zwischen der monatlichen und der quartalsweisen Gabe von Fremanezumab konnten in Studien nicht gezeigt werden. Daten für Betroffene, die jünger als 18 Jahre sind, liegen bislang nicht vor, in der Schwangerschaft sollte keine Anwendung erfolgen.

Galcanezumab

Galcanezumab richtet sich ebenfalls direkt gegen CGRP. Die Injektion bei Behandlungsbeginn erfolgt mit 2 x 120 mg in Form eines Fertig-Pens, danach wird monatlich ein Fertig-Pen durch den Patienten selbst verabreicht. Daten für Betroffene, die jünger als 18 Jahre sind, liegen bislang nicht vor, in der Schwangerschaft sollte keine Anwendung erfolgen.

Eptinezumab

Auch Eptinezumab richtet sich gegen CGRP direkt, wird jedoch nicht subkutan verabreicht, sondern intravenös. Zur Verfügung stehen die Dosierungen 100 mg und 300 mg, wobei eine bessere Wirksamkeit der höheren Dosierung in den bislang publizierten Studien noch nicht klar erkennbar ist. Daten für Betroffene, die jünger als 18 Jahre sind, liegen bislang nicht vor, in der Schwangerschaft sollte keine Anwendung erfolgen. Bei der intravenösen Therapie mit Eptinezumab sollte beachtet werden, dass dem Infusionssystem ein 0,2-µm-Partikelfilter vorgeschaltet sein muss.

Wechsel von einem monoklonalen Antikörper auf einen anderen (Switch)

Die monoklonalen Antikörper greifen alle in das CGRP-System ein, jedoch scheint es so zu sein, dass sich nicht vorhersagen lässt, welcher Betroffene eher auf den einen und welcher auf den anderen Antikörper gut anspricht. Insbesondere ein Wechsel zwischen CGRP-Wirkmechanismen (CGRP-Rezeptorantikörper versus direkter CGRP-Antikörper) erscheint vielversprechend. In ersten (offenen) Studien wird ein Ansprechen nach vorherigem Nichtansprechen auf einen Antikörper bei 30 % der Migränepatienten nach Wechsel des Antikörpers berichtet. Daten für den 2. oder 3. Wechsel liegen bislang nicht vor. Kombinationen von Migräneprophylaktika sind unzureichend untersucht, dennoch können sie gelegentlich sinnvoll sein, so z. B. die Gabe eines monoklonalen Antikörpers gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor und die zusätzliche Gabe von Amitriptylin, um eine Schlafstörung oder depressive Symptomatik mit zu behandeln. Die Kombination von medikamentösen und nichtmedikamentösen Verfahren zeigt einen deutlich besseren Effekt als eines der Therapieprinzipien allein.

Ziele und Dauer der Migräneprophylaxe

Die Behandlung mit einer medikamentösen Migräneprophylaxe hat das Ziel, die Migräne so weit zu reduzieren, dass der Betroffene Lebensstilmodifikationen und nichtmedikamentöse Verfahren konsequent in den Alltag implementieren kann. Als erfolgreich gilt eine Migräneprophylaxe, wenn es bei einer episodischen Migräne gelingt, die Anzahl der Migränetage mindestens zu halbieren, bei chronischer Migräne kann eine Reduktion um mindestens 30 % bereits als Erfolg gewertet werden. Da es sich bei der Migräne um eine in ihrer Häufigkeit fluktuierende Erkrankung handelt, kann im Verlauf auch ein Auslassversuch der medikamentösen Therapie erwogen werden. Wenn eine gute Kontrolle der Migräneattacken erreicht wurde und die verbliebenen Attacken auf die Akutmedikation gut ansprechen, kann die Dosierung einer oralen Migräneprophylaxe schrittweise reduziert und der Verlauf beobachtet werden. Bei einer Behandlung mit einem monoklonalen Antikörper wird dann ein Auslassversuch unternommen. Bei deutlicher Wiederrückkehr der Attackenfrequenz kann die Dosis wieder angepasst werden. Die Behandlung mit einem monoklonalen Antikörper wird im Grunde nach gleichen Kriterien beurteilt. Abhängig vom Schweregrad (das heißt Beeinträchtigung der Lebensqualität und Migränehäufigkeit) kann ein Auslassversuch nach einem oder auch nach 2 Jahren erfolgen. Kommt es beim Absetzen der Migräneprophylaxe wieder zur deutlichen Zunahme der Migränehäufigkeit, kann erneut die Prophylaxe wieder aufgenommen werden.

Weiterführende Literatur

1.

Diener H.-C., Förderreuther S, Kropp P. et al., Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2022, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien